

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) Patent Gazette (A) (11) Publication Number:
04-247081

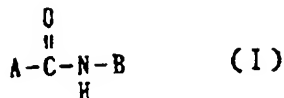
(43) Publication Date:
3 September 1992

(51) Int. Cl. ⁵	Identification Number	Internal Filing Number	FI	Location of Display of Technology
C07D451/04		8829-4C		
A61K31/435	ACJ	7252-4C		
A61K31/46	AEN	7252-4C		
A61K31/55	ACP	7252-4C		
C07D261/10	AAM	7252-4C		
C07D451/14		7624-4C		
C07D453/02		8829-4C		
C07D471/08		8829-4C		
C07D487/08		8829-4C		
		7019-4C		
Request for Examination: Not requested				
Number of Claims: 9 (Total 18 pages)				
Information from this column continued at end of document				
(21) Application Number: 03-33518	(71) Applicant 000002934 Takeda Chemical Industries, Ltd. 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka			
(22) Date of Filing: 1 February 1991	(72) Inventor Giichi GOTO 11-6, 5-chome, Kofudai, Toyono-machi, Toyono- gun, Osaka			
	(72) Inventor Takeshi KITO #201, 8-23, 5-chome, Honcho. Yao-shi, Osaka			
	(72) Inventor Takayuki DOI 25-10, 1-chome, Tsuruyamadai, Izumi-shi, Osaka			
	(74) Agent Shigeru AOYAMA (et al.), patent attorney			

(54) [Title of Invention]
5-MEMBERED HETEROCYCLIC ACID AMIDE

Claims

1. The 5-membered heterocyclic acid amide represented by the general formula
[Chem. Form. 1]

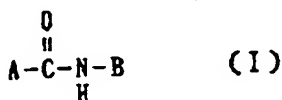


[wherein, A is an optionally substituted 5-membered heterocyclic group and B is an optionally substituted azabicycloalkyl group] or its salts.

2. The 5-membered heterocyclic acid amide described in Claim 1 in which A is an optionally substituted pyrazolyl group.

3. The 5-membered heterocyclic acid amide described in Claim 2 in which B is a 9-azabicyclo [3.3.1] nonyl group.

4. A process for the manufacture of the 5-membered heterocyclic acid amide represented by the general formula
[Chem. Form. 2]



[wherein, A and B are defined as above] or its salts characterized by the condensation reaction between a compound of the general formula

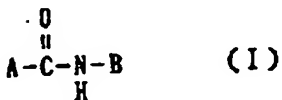


[wherein, A is an optionally substituted 5-membered heterocyclic group and X is a hydroxy group or its active derivative] and a compound represented by general formula



[wherein, B represents an optionally substituted azabicycloalkyl group].

5. A serotonin antagonist having as its active ingredient the 5-membered heterocyclic acid amide represented by the general formula
[Chem. Form. 3]



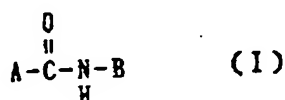
[wherein, A is an optionally substituted 5-membered heterocyclic group and B is an optionally substituted azabicycloalkyl group] or its pharmacologically acceptable salts.

6. An agent for regulation of digestive tract function having as its active ingredient the 5-membered heterocyclic acid amide represented by the general formula
[Chem. Form. 4]

and their use has been restricted in various ways. On the other hand, because 5-hydroxy-tryptamine (serotonin) inhibitors have been used in the treatment of migraine headaches and vomiting, many types of polycyclic-heterocyclic compounds are known (e.g., JP 62-77380, A and JP 61-210083, A). However, serotonin antagonists that are satisfactory from the standpoint of efficacy and prevention of side effects have yet to be discovered. In light of this situation, the present invention provides a 5-membered heterocyclic acid amide and its salts that have excellent utility for the prevention and treatment of diseases caused by functional disorders of the digestive tract without causing the aforementioned extrapyramidal system side effects.

[0003]

[Solution of the Problem] The inventors conducted exhaustive research in searching for compounds that are useful for the prevention and treatment of diseases caused by functional disorders of the digestive tract, particularly nausea and vomiting, and as a result they successfully prepared the 5-membered heterocyclic acid amide represented by the general formula [Chem. Form. 8]



[wherein, A is an optionally substituted 5-membered heterocyclic group and B is an optionally substituted azabicycloalkyl group], hereinafter, referred to as Compound (I), and its salts, and they discovered that said compounds inhibit vomiting, which, after additional researched, resulted in the present invention.

[0004] More specifically, the present invention provides the 5-membered heterocyclic acid amide represented by general formula (I) and its salts. The present invention also provides an agent for regulation of digestive tract function and an antiemetic, as well as an agent for the prevention and treatment of various types of senile dementia, and agent for the prevention and treatment of Alzheimer-type senile dementia characterized by the fact that it contains said Compound (I) or its pharmacologically acceptable salt as the active ingredient.

[0005] In general formula (I) above, the term "5-membered heterocyclic group" represented by A refers to a saturated or unsaturated heterocyclic group containing 1-4 nitrogen, oxygen or sulfur atoms. Examples of these groups include unsaturated 5-membered heterocyclic groups such as pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, pyrrolyl, thienyl, furyl, tetrazolyl, and the like, as well as saturated or non-conjugated unsaturated 5-membered heterocyclic groups such as pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, and the like. Especially preferred groups include, for example, pyrazolyl, isooxazolyl, pyrrolyl, imidazolyl and the like.

[0006] Each of the carbon atoms and nitrogen atoms constituting the 5-membered ring of the 5-membered heterocyclic group represented by A in general formula (I) above may concurrently have substituents. Examples of these substituents include an alkyl group of 1-6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, hexyl, 4-methylpentyl); alkenyl group of 2-4 carbon atoms such as vinyl, aryl, 2-butenyl, and the like; alkynyl group of 2-4 carbon atoms such as propargyl, 2-butyne and the like; optionally substituted aryl group such as phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, indanyl, benzothiazolyl, quinolyl, pyridyl, phthaladiny, and the like; optionally substituted aralkyl group such as phenylmethyl, phenylethyl, phenylpropyl, phenylbutyl, diphenylmethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, and the like; and optionally

oxybromide, phosphorus pentachloride, phosphorus pentabromide, phosphorous trichloride, phosphorus tribromide, thionyl chloride, thionyl bromide, sulfonyl chloride, oxalyl chloride, cyanuric chloride, boron tribromide, hydrogen iodide, and the like). The solvent used in the halogenation reaction may be any generally used solvent, but inert solvents, e.g., chloroform, dichloromethane, dichloroethane, benzene, toluene, and the like are preferred.

[0014] The reaction between Compound (II) and Compound (III) may be performed by publicly known methods. For example, Compound (II: X=hydroxy) is converted into Compound (II: X=halogen) by publicly known methods, and reacted with Compound (III), or Compound (II: X=hydroxy) is reacted with Compound (III) in the presence of an acid activating agent such as carbonyl diimidazole, dicyclohexylcarbodiimide, diethyl phosphorocyanidate, diphenyl phosphoryl azide, and the like, or Compound (II: X=lower alkoxy) is reacted directly with Compound (III). These reactions are normally performed in an organic solvent such as a hydrocarbon solvent (e.g., pentane, hexane, benzene, toluene and the like); a halogenated hydrocarbon solvent (e.g., dichloromethane, chloroform, dichloroethane, carbon tetrachloride and the like), an ether solvent (e.g., ethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane, and the like), an ester solvent (e.g., ethyl acetate, butyl acetate, ethyl propionate and the like), an amide solvent (e.g., dimethyl formamide, dimethyl acetamide, hexamethyl phosphoric triamide, and the like), or dimethyl sulfoxide and the like, either under cooling (-10°C to 10°C), at room temperature (11°C to 40°C) or with heating (41°C to 120°C). The reaction time is conventionally 10 to 12 hr. Moreover, it is preferable to use 1.0 to 3.0 weight equivalents of Compound (III) with respect to Compound (II). Furthermore, as necessary, this reaction may be performed in the presence of an organic base such as pyridine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, diisopropylamine, triethylene diamine, tetramethylethylenediamine and the like or inorganic bases such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like.

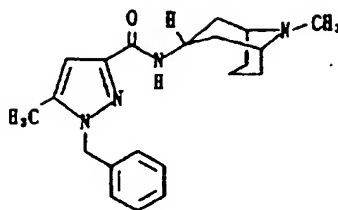
[0015] When the reaction derivative of the above Compound (II: X=hydroxy) is an N-hydroxy diacylimide ester, the reaction between this reaction derivative and Compound (III) can be performed conventionally in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, chloroform, dimethylformamide, acetonitrile, or water and the like, and any solvent can be used provided it does not interfere with the reaction. As needed, the reaction can be performed in the presence of an aforementioned organic amine base or inorganic base. The reaction temperature is conventionally from -10°C to 100°C , preferably from 0°C to 30°C .

[0016] Compound (II) in which X is a hydroxy group can easily be obtained by publicly known methods by hydrolysis of a compound in which X is a lower alkoxy, i.e., an ester, with an alkali metal hydroxide (e.g., sodium hydroxide, lithium hydroxide, potassium hydroxide and the like), an alkali metal carbonate (e.g., potassium carbonate, sodium carbonate, lithium carbonate and the like), or a mineral acid (e.g., hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, hydriodic acid and the like) or organic acid (acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, monochloroacetic acid, trichloroacetic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid and the like). The solvent used in the hydrolysis may be any generally used solvent, and preferred examples include water, lower (C_{1-4}) alkanol (e.g., methanol, ethanol, propanol, butanol and the like), dioxane, dimethylformamide and the like. When an organic acid is used it is not always necessary to use a solvent. The reaction is conventionally performed at a temperature of -5°C to 120°C , preferably 0°C to 80°C .

[0017] Compound (II: X=lower alkoxy or hydroxy) can be prepared by publicly known methods or corresponding methods, and can be synthesized by following the methods or descriptions presented, for example, in Australian Journal of Chemistry (Aust. J. Chem.) Vol. 36, 1983, pp.

EXAMPLE 1

[Chem. Form. 9]



N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo [3,3,1] non-3-yl)-1-phenylmethyl-5-methylpyrazole-3-carboxamide

Method A

While cooling with ice, triethylamine, (1.0 mL), endo-9-methyl-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3-amine (0.5 g) and diethyl phosphorocyanidate (2.1 g) were added in sequence to a solution of 1-phenylmethyl-5-methylpyrazole-3-carboxylic acid (0.7 g) in dimethyl formamide (20 mL). The reaction solution was stirred for 30 min while cooled with ice. Water was added to the reaction solution and the reaction product was extracted with dichloromethane. The extract was rinsed with water, dried with anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off. The residue was crystallized from ether and then recrystallized to obtain 0.59 g of the target compound. Melting point: 128-129°C.

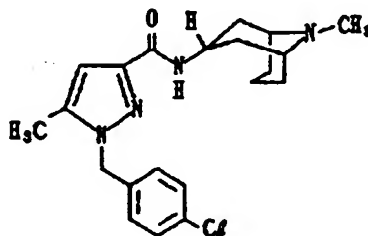
Elemental Analysis: $C_{21}H_{28}N_4O$

Calculated Value: C 71.56, H 8.01, N 15.90

Measured Value: C 71.43, H 8.09, N 15.80

[0024] EXAMPLE 2

[Chem. Form. 10]



N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo [3,3,1] non-3-yl)-1-(chlorophenyl) methyl-5-methylpyrazole-3-carboxamide

Method B

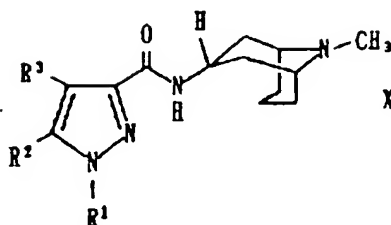
While cooling with ice and with stirring, phosphorous pentachloride (2.0 g) was added slowly to a solution of 1-(4-chlorophenyl) methyl-5-methylpyrazole-3-carboxylic acid (1.0 g) in dichloromethane (30 mL). After stirring for 30 min while cooling with ice, the solvent and the phosphorous oxychloride that was produced were distilled off under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane (15 mL), and while stirring and cooling with ice, a solution of endo-9-methyl-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3-amine (0.8 g) and triethylamine (1.0 mL) in



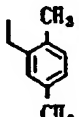
[0026] EXAMPLE 4

The compounds shown in Table No. 1 were obtained using either method A, B, or C described in Examples 1-3 above.

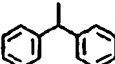
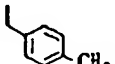
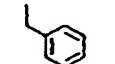
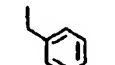

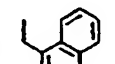
[Table 1]

Table No. 1

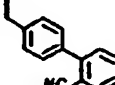
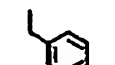

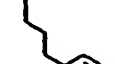
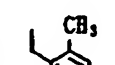
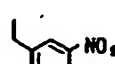


No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis			Procedure
							Calculated Value (Measured Value)			
							C	H	N	
1	CH ₃		H	—	254-256	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₄ O	64.42 (64.15)	6.76 6.62	15.02 15.26)	A
2		CH ₃	H	—	179-180	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O	65.19 (65.03)	7.03 7.06	14.48 14.43)	A
3		CH ₃	H	HCl	240-246	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O·HCl	66.25 (66.01)	7.98 7.93	13.44 13.34)	A

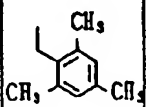




[Table 4]

No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis			Procedure
							Calculated Value (Measured Value)			
							C	H	N	
14		CH ₃	H	—	80-85	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O	75. 67 (75. 76)	7. 53 7. 52	13. 07 13. 29)	A
15		CH ₃	H	—	123-125	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72. 10 (72. 29)	8. 25 8. 21	15. 29 15. 16)	A
16		C ₂ H ₅	H	—	95-97	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72. 10 (72. 16)	8. 25 8. 09	15. 29 15. 33)	A
17			H	HCl	95-99	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O·HCl	66. 25 (66. 31)	7. 98 7. 73	13. 44 13. 19)	A
18		CH ₃	H	—	178-182	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O	74. 59 (74. 66)	7. 51 7. 67	13. 92 13. 70)	A


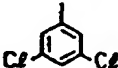



[Table 5]

No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis			Procedure
							Calculated Value (Measured Value)			
							C	H	N	
19		CH ₃	H	—	135-137	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O	74. 14 (74. 11)	6. 89 6. 76	15. 44 15. 20)	A
20			H	—	187-190	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O	69. 55 (69. 61)	6. 51 6. 65	12. 48 12. 39)	B
21		CH ₃	H	HCl	100-105	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O·HCl	66. 25 (66. 13)	7. 98 8. 12	13. 44 13. 29)	A
22		CH ₃	H	—	150-151	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72. 10 (71. 96)	8. 25 8. 24	15. 29 15. 18)	A
23		CH ₃	H	—	156-158	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₃	63. 46 (63. 55)	6. 85 6. 95	17. 62 17. 51)	B






[Table 8]

No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis			Procedure
							Calculated Value (Measured Value)			
							C	H	N	
34		CH ₃	H	—	212-213	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O	73.06 (72.91)	8.69 8.70	14.20 13.95)	A
35		CH ₃	H	—	180-181	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O	74.20 (74.37)	7.26 7.29	14.42 14.33)	A
36		CH ₃	H	—	176-178	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O	73.43 (73.54)	8.22 8.29	14.27 14.15)	A
37		CH ₃	H	—	137-139	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O	71.56 (71.51)	8.01 8.07	15.90 15.72)	A
38		CH ₃	H	—	non-crystalline powder	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O- HCl	58.68 (58.49)	6.40 6.20	13.69 13.41)	B



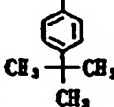

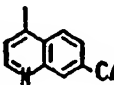
[Table 9]

No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis			Procedure
							Calculated Value (Measured Value)			
							C	H	N	
39		CH ₃	H	2HCl	150-155	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O 2HCl	59.29 (59.41)	7.11 7.23	13.17 13.04	A
40		CH ₃	H	HCl	non-crystalline powder	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O HCl	54.13 (53.95)	5.68 5.65	12.62 12.75	B
41		CH ₃	H	—	149-151	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O	64.42 (64.38)	6.76 6.87	15.02 14.81	A
42		C ₂ H ₅	H	—	159-161	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O	74.60 (74.67)	7.51 7.53	13.92 13.86	A
43		C ₂ H ₅	H	—	147-148	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O	71.56 (71.47)	8.01 8.22	15.90 15.87	A




[Table 12]

No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis			Procedure
							Calculated Value (Measured Value)			
							C	H	N	
54		CH ₃	H	—	161-162	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72.10 (72.18)	8.25 8.23	15.29 15.11)	A
55		CH ₃	H	—	142-145	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O	72.98 (72.80)	7.99 7.97	14.80 14.75)	A
56		CH ₃	H	—	147-148	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O	73.43 (73.57)	8.22 8.29	14.27 14.30)	A
57		CH ₃	H	—	147-150	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O	74.20 (74.14)	7.26 7.30	14.42 14.36)	A
58		CH ₃	H	—	non-crystalline powder	C ₂₀ H ₂₅ FN ₄ O	67.39 (67.47)	7.07 6.82	15.72 15.54)	A

[Table 13]

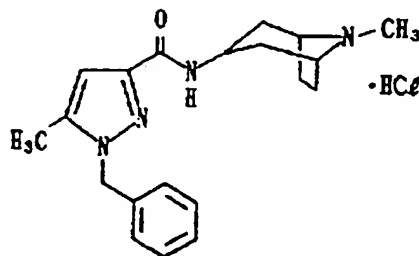
No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis			Procedure
							Calculated Value (Measured Value)			
							C	H	N	
59		CH ₃	H	—	non-crystalline powder	C ₂₀ H ₂₆ FN ₄ O	67.39 (67.27)	7.07 7.00	15.72 15.63)	A
60		CH ₃	H	—	non-crystalline powder	C ₂₁ H ₂₆ F ₂ N ₄ O	62.06 (61.84)	6.20 6.13	13.78 13.54)	A
61		CH ₃	H	—	193-194	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O	73.06 (73.19)	8.69 8.81	14.20 14.12)	A
62		CH ₃	H	—	166-168	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72.10 (72.11)	8.25 8.17	15.29 15.13)	A
63		CH ₃	H	—	non-crystalline powder	C ₂₃ H ₃₀ C ₄ N ₅ O	65.16 (64.94)	6.18 6.34	16.52 16.34)	C

[Table 16]

No.	R ¹	R ²	R ³	Salt X	Melting point °C	Molecular formula	Elemental Analysis		
							Calculated Value (Measured Value)		
							C	H	N
4		CH ₃	H	—	non-crystalline powder	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	70.97 (71.07)	7.74 7.55	16.56 16.62
5		CH ₃	H	HCl	181-185	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O·HCl	60.71 (60.77)	6.97 6.80	18.63 18.53
6		CH ₃	H	—	200-203	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O	67.67 (67.54)	6.71 6.81	21.52 21.78

[0028] EXAMPLE 6

[Chem. Form. 12]



N-(endo-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-yl)-1-phenylmethyl-5-methylpyrazole-3-carboxamide hydrochloride

The target compound was obtained from 1-phenylmethyl-5-methylpyrazole-3-carboxylic acid and endo-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1] octane-3-amine in the same manner as the method described in Example 1. Non-crystalline powder.

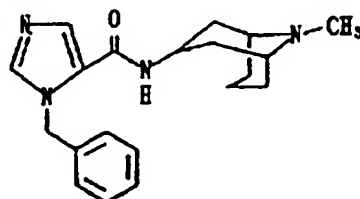
Elemental Analysis: C₂₀H₂₆N₄O·HCl

Calculated Value: C 64.07, H 7.26, N 14.94

Measured Value: C 59.98, H 7.38, N 14.85

[0029] EXAMPLE 7

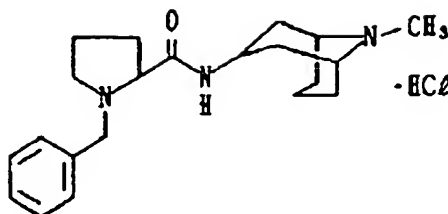
[Chem. Form. 13]



Measured Value: C 74.62, H 7.94, N 12.60

[0032] EXAMPLE 10

[Chem. Form. 16]



N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo [3.3.1] non-3-yl)-1-phenylmethylpyrrolidine-2-carboxamide hydrochloride

The target compound was obtained from 1-phenylmethylpyrrolidine-2-carboxylic acid and endo-9-methyl-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3-amine using Method (A) of Example 1. Non-crystalline powder.

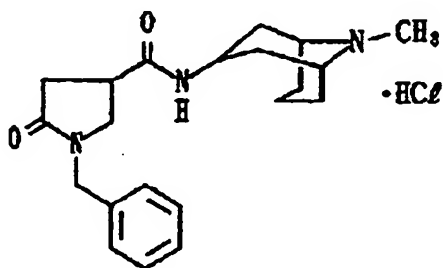
Elemental Analysis: $C_{21}H_{31}N_3O \cdot HCl$

Calculated Value: C 66.74, H 8.53, N 11.12

Measured Value: C 66.91, H 8.29, N 11.36

[0033] EXAMPLE 11

[Chem. Form. 17]



N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo [3.3.1] non-3-yl)-1-phenylmethyl-2-pyrrolidone-4-carboxamide hydrochloride

The target compound was obtained from 1-phenylmethyl-2-pyrrolidone-4carboxylic acid and endo-9-methyl-9-azabicyclo [3.3.1] nonane-3-amine using Method (A) of Example 1. Non-crystalline powder.

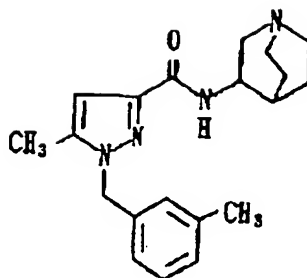
Elemental Analysis: $C_{21}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$

Calculated Value: C 64.35, H 7.71, N 10.72

Measured Value: C 64.17, H 7.63, N 10.83

[0036] EXAMPLE 14

[Chem. Form. 20]



N-(quinuclidin-3-yl)-5-methyl-1-(3-methylphenyl) methylpyrazole-3-carboxamide

The target compound was obtained from 5-methyl-1-(3-methylphenyl) methylpyrazole-3-carboxylic acid and 3-aminoquinuclidine using Method (A) of Example 1. Melting Point: 88-90°C.

Elemental Analysis: $C_{20}H_{26}N_4O$

Calculated Value: C 70.97, H 7.74, N 16.56

Measured Value: C 70.82, H 7.90, N 16.48

[0037] Biological Test Example 1

Contraction Response of Guinea Pig Ilium Transverse Muscle due to Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

Guinea pigs (Hartley albino males) were sacrificed by a blow to the occipital region followed by exsanguination, and the ilium was resected. The transverse muscle was gently peeled away from the ilium and cut to a length of approximately 15 mm. The prepared transverse muscle specimen was placed in an organ bath filled with nutrient solution under a load of 500 mg. The nutrient solution was Tyrode solution containing 0.03 mM EDTA glycol, 0.12 mM ascorbic acid, 20 μ M choline chloride, and 0.1 μ ketanserin. The nutrient solution was aerated by a gas mixture of oxygen (O_2) and carbon dioxide (CO_2) (97:3), and the temperature was maintained at 37°C. Contraction of the specimen was measured using an isotonic transducer. 5-HT was added to the organ bath to a final concentration of 10^{-5} M to stimulate the specimen. After rinsing, the specimen was let stand for 30 min. Then the specimen was stimulated once more with 10^{-5} M 5-HT. This procedure was repeated and when the contraction had stabilized, that value was used as a control and assigned a value of 100% contraction. Next, the test compounds were added to the organ bath at the concentrations shown [see Table No. 3]. After 5 min had elapsed, the specimen was stimulated once more with 10^{-5} M 5-HT. Based on the extent of contraction, the inhibition by the test compound was calculated as the rate of inhibition with respect to the control.

[0038] Biological Test Example 2

Positive Chronotropic Action in Guinea Pig Right Atrium due to 5-HT

Guinea pigs (Hartley albino males) were sacrificed by a blow to the occipital region, and the chest was immediately opened and the heart resected. A right atrium specimen was placed in the

[0041]

[Table 3]

Table No. 3

(A) = Inhibition of Contraction of Guinea Pig Ilium Transverse Muscle, (B) = Positive Chronotropic Action in Guinea Pig Right Atrium due to 5-HT, (C) = Inhibition of Rat Bezold-Jarisch Reflex

Test Compound Example No.	Inhibitory Action of A, B, and C		
	A Rate of inhibition (%) of test compound at 10^{-7} M	B Rate (%)	C I D ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.)
4-18	20.8 \pm 2.4	44.2 \pm 7.9	8.8
4-26	60.2 \pm 1.8	68.2 \pm 5.8	7.0
4-31	47.5 \pm 1.3	62.4 \pm 8.1	6.9
4-35	12.0 \pm 6.0	31.8 \pm 1.5	7.5
4-39	54.9 \pm 3.4	88.5 \pm 4.5	9.2
4-46	20.2 \pm 8.1	—	6.6
4-49	—	—	8.6
4-59	27.8 \pm 9.7	—	7.8
4-63	—	—	4.3
4-2	30.0 \pm 8.2	61.5 \pm 9.7	—

[0042]

[Table 4]

Table No. 4

Inhibition of Cisplatin-Induced Vomiting

Test Compound Example No.	Dose $\mu\text{g}/\text{kg}$ (i.v.) (additional dose 1 hr later: $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.)	No. of Animals Tested N	No. of Vomiting (Retching) Events
Control	—	9	9.4 \pm 1.1

can be used for the prevention and treatment of disorders of the central nervous system such as anxiety, psychiatric disease and migraine headaches, and for various memory disorders including Alzheimer-type senile dementia. Therefore, the present invention provides a useful agent for regulating digestive tract function, an antiemetic, agent useful for treating the central nervous system, agent for improving memory disorders, and agent for the treatment of migraine headaches.


Translation Coordination Services

TCS653

9/21/01

JStromun

STATE OF OHIO)
)
) SS:
COUNTY OF Champaign)


John Stroman

Mary L. Zeller, Notary Public
County of Champaign, Ohio
My commission expires

..... Nancy L. Zerkle
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires
January 11, 2006

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-247081

(43) 公開日 平成4年(1992)9月3日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 451/04		8829-4C		
A 6 1 K 31/435	A C J	7252-4C		
	A E N	7252-4C		
31/46	A C P	7252-4C		
31/55	A A M	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数9(全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-33518

(22) 出願日 平成3年(1991)2月1日

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町4丁目1番1号

(72) 発明者 後藤 義一

大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の
11

(72) 発明者 鬼頭 剛

大阪府八尾市本町5丁目8番23-201号

(72) 発明者 土居 孝行

大阪府和泉市鶴山台1丁目10番25号

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

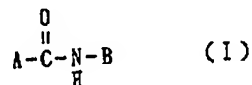
(54) 【発明の名称】 5員複素環酸アミド類

(57) 【要約】

【目的】 錐体外路系副作用のない消化管機能障害性疾患の治療または予防に有用な新規化合物を提供する。

【構成】 一般式

【化1】



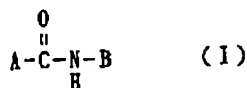
【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bは置換基を有していてもよいアザピシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその塩、該5員複素環酸アミド類またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするセロトニン拮抗剤、消化管機能調整剤、制吐剤、老人性痴呆症治療、予防剤、アルツハイマー型老年痴呆治療、予防剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bは置換基を有していてもよいアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその塩。

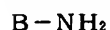
【請求項2】 Aが置換基を有していてもよいピラゾリル基である請求項1記載の5員複素環酸アミド類またはその塩。

【請求項3】 Bが9-アザビシクロ[3.3.1]ノニル基である請求項2記載の5員複素環酸アミド類またはその塩。

【請求項4】 一般式

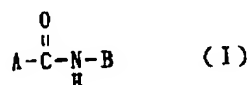


【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Xはヒドロキシまたはその反応性誘導体を示す】で表わされる化合物と、一般式



【式中、Bは置換基を有していてもよいアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる化合物とを縮合反応に付すことを特徴とする一般式

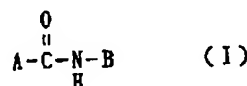
【化2】



【式中、AおよびBは前記と同意義である】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその塩の製造法。

【請求項5】 一般式

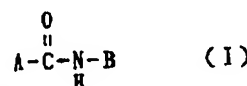
【化3】



【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bは置換基を有していてもよいアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするセロトニン拮抗剤。

【請求項6】 一般式

【化4】

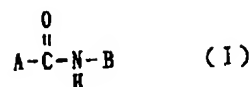


【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bはアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする消化管機能調整剤。

2

【請求項7】 一般式

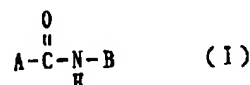
【化5】



【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bはアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする老人性痴呆症治療・予防剤。

10 【請求項8】 一般式

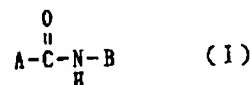
【化6】



【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bはアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする嘔吐治療・予防剤。

【請求項9】 一般式

【化7】



【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bはアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするアルツハイマー型老年痴呆症治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬、特に消化管機能障害性疾患の治療または予防に有用な新規5員複素環酸アミド類またはその塩に関する。

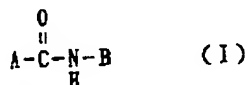
【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】消化管機能障害性疾患の治療または予防にはこれまで主にドーパミン拮抗薬を胃腸管運動機能亢進剤として用いられてきた（たとえば、特開昭52-83679号、同60-123485号）。しかし、これらのドーパミン拮抗薬には錐体外路系に対する副作用の発現が見られ、その使用は種々の制約を受けている。一方、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）拮抗薬を偏頭痛や嘔吐などの治療に用いるためこれまで数種の多環式複素環化合物が知られている（たとえば、特開昭62-77380号、同61-210083号）。しかし、未だに有効性や副作用の防止などの点で満足すべきセロトニン拮抗薬は見出されていない。本発明はかかる背景のもと、前記の錐体外路系副作用のない消化管機能障害性疾患の治療または予防に有用な優れた新規5員複素環酸アミド類またはその塩を提供するものである。

【0003】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、消化管機能障害性疾患、とりわけ、嘔吐および悪心の防止または治療に有用な化合物の探索に鋭意努力を重ねた結果、一般式 (I)

【化8】



【式中、Aは置換基を有していてもよい5員複素環基を、Bは置換基を有していてもよいアザビシクロアルキル基を示す】で表わされる5員複素環酸アミド類（以下、単に化合物 (I) と称することがある）またはその塩の創製に成功するとともに、これらに優れた制嘔作用を有することを知見し、さらに検討を重ねて本発明を完成するに至った。

【0004】すなわち、本発明は一般式 (I) で表わされる5員複素環酸アミド類またはその塩を提供するものである。また、本発明は化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする消化管機能調整剤および制吐剤ならびに各種老人性痴呆症治療・予防剤およびアルツハイマー型老年痴呆治療・予防剤を提供するものである。

【0005】前記一般式 (I) において、Aで表わされる「5員複素環基」としては、窒素、酸素またはイオウ原子1~4個を組み合わせてなる飽和または不飽和の複素環基を示す。これらの基としては、たとえば、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、ピロリル、チエニル、フリル、テトラゾリルなどの不飽和5員複素環基、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、チアゾリジニルなどの飽和または非共役不飽和5員複素環基などが挙げられる。特に好ましい基としては、たとえばピラゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、イミダゾリルなどの不飽和5員複素環基が挙げられる。

【0006】前記一般式 (I) においてAで表わされる5員複素環基は5員環を構成する炭素原子または窒素原子に同時にまたはそれぞれ個別に置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、たとえば炭素数1~6のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ヘキシル、4-メチルペンチル）、ビニル、アリール、2-ブテニル等の炭素数2~4のアルケニル基、プロパルギル、2-ブチニル等の炭素数2~4のアルキニル基、置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、ピリジル、フタラジニル等のアリール基、置換基を有していてもよいフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ジフェニルメチル、ナフチルメチ

ル、ナフチルエチル等のアリール基、置換基を有していてもよいピリジルメチル、ナフチリジニルメチル、インドリルメチル等の含窒素複素環アルキル基等が挙げられる。

【0007】置換基を有していてもよいアリール基、アリール基、または含窒素複素環アルキル基の置換基としてはその環上に1~3の置換基を有していてもよく、置換基としては、たとえば炭素数1~4のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル）、炭素数1~3のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ブトキシ）、シアノ、ニトロ、アミノ、炭素数1~4のアシルアミノ（例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノ、5~7員環状アミノ、水酸基、ハロゲン（例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素）、パーフルオロC₁~4アルキル基（例、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル）等が挙げられる。

【0008】前記一般式 (I) において、Aで表わされる5員複素環基は5員環を構成する炭素原子または窒素原子上にて、Bで表わされるビシクロアルキル基と酸アミド結合を介して結合し、好ましくは炭素原子上で結合する。

【0009】前記一般式 (I) においてBで表わされる「アザビシクロアルキル基」は炭素数6~10の含窒素架橋環式炭化水素を示す。窒素原子は橋頭位であってもなくてもよく、橋頭位でない場合は炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよい。かかるアザビシクロアルキル基としては、たとえば1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、1-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、1-アザビシクロ[3.3.1]ノニル、1-アザビシクロ[3.3.2]デシル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、9-アザビシクロ[3.3.1]ノニル、9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノニルなどが挙げられる。特に好ましいアザビシクロアルキル基としては、1-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノニルなどが挙げられる。

【0010】前記一般式 (I) においてBで表わされるアザビシクロアルキル基は非橋頭位の炭素原子上にアミノ基を有し、Aで表わされる5員複素環基に存在するカルボン酸基とアミド結合を形成して本発明化合物 (I) を完成する。かかるアミノ基は非橋頭位ならいかなる位置でもよい。さらに、アミノ基は結合位置によりエキソ体とエンド体の立体異性体を形成するが、いずれも本発明の範囲のものであり、特にエンド体が好ましい。

【0011】本発明化合物 (I) は以下の方法により合

成される。すなわち、一般式 (I I)



〔式中、Aは前記と同意義で、Xはヒドロキシまたはその反応性誘導体を示す〕で表わされる化合物と一般式 (I I I)



〔式中、Bは前記と同意義〕で表わされる化合物とを縮合反応に付すことにより製造することができる。

【0012】化合物 (I I) に関し、Xとしての反応性誘導体としては、ハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など、特に塩素または臭素が好ましい)、低級 (C₁₋₄) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ)、N-ヒドロキシジアシルイミドエステル類 (例、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタル酸イミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2,3-ジカルボキシイミドエステル) などが挙げられる。

【0013】Xがハロゲンである化合物、すなわち酸ハライドは、Xがヒドロキシである化合物、すなわちカルボン酸を自体公知の方法、たとえばハライド化剤 (例、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、五臭化リン、三塩化リン、三臭化リン、チオニルクロリド、チオニルブロミド、スルフリルクロリド、オキサリルクロリド、シアヌル酸クロリド、三臭化ホウ素、ヨウ化水素) でハロゲン化することにより製造することができる。ハロゲン化に使用する溶媒は、一般的に使用される溶媒ならいずれでもよく、たとえば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエンなどの不活性溶媒が好ましい。

【0014】化合物 (I I) と化合物 (I I I) の反応は自体公知の方法で行われる。たとえば、化合物 (I I: X=ヒドロキシ) を自体公知の方法で化合物 (I I: X=ハロゲン) に導き、化合物 (I I I) と反応させるか、化合物 (I I: X=ヒドロキシ) をそのままカルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジドなどの酸活性化剤存在下に、化合物 (I I I) と反応させるか、化合物 (I I: X=低級アルコキシ) を化合物 (I I I) と直接反応させることによって製造することができる。これらの反応は、通常、炭化水素系溶媒 (例、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素)、エーテル系溶媒 (例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、エステル系溶媒 (例、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル)、アミド系溶媒 (例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホントリアミド)、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中、冷却下 (-10℃~10℃)、室温下 (11℃~40℃) または加熱下 (41℃

~120℃) で行うことができ、反応時間は、通常、10分~12時間である。また化合物 (I I I) は化合物 (I I) に対して1.0~3.0当量使用するのが好ましい。さらに本反応は必要に応じて、たとえば、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどの有機塩基や、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基の存在下に行われる。

【0015】前記化合物 (I I: X=ヒドロキシ) の反応性誘導体がN-ヒドロキシジアシルイミドエステル類である場合は、これらの反応性誘導体と化合物 (I I I) との反応は、通常、たとえばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルあるいは水などの溶媒中で行なわれるが、本反応を阻害しない限りあらゆる溶媒が使用できる。反応は必要に応じて前記した有機アミン系塩基あるいは無機塩基の存在下に行われる。反応温度は通常-10℃~100℃、好ましくは0℃~30℃である。

【0016】化合物 (I I) に関し、Xがヒドロキシである化合物はXが低級アルコキシである化合物、すなわちエステル体を、自体公知の方法、たとえばアルカリ金属水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム)、アルカリ金属炭酸化合物 (例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム)、あるいは鉱酸 (例、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸)、有機酸 (例、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、モノクロル酢酸、トリクロル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸) で加水分解することにより容易に得ることができる。加水分解に使用する溶媒は、一般的に使用できる溶媒ならなんでもよく、たとえば水、低級 (C₁₋₄) アルカノール類 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール)、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどが好ましい。また有機酸を使用する場合は、特に溶媒を使用しなくてもよい。反応は、通常、-5℃~120℃程度、好ましくは0℃~80℃の温度で行われる。

【0017】化合物 (I I: X=低級アルコキシまたはヒドロキシ基) は公知の方法またはそれに準じて製造でき、たとえばピラゾール-3-カルボン酸エステル誘導体はオーストラリアン ジャーナル オブ ケミストリー (Aust. J. Chem.), 第36巻、135~147ページ (1983年)、ジュルナル フュア プラク テイッシュエヘミー (J. Prakt. Chem.), 第143巻、259ページ (1953年)、アーノルド パイス バーガー (Arnold Weissberger) 編集第22巻、ピラゾール類、ピラゾリン類、ピラゾリジン類、インダゾール類および縮合環 (Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Ring)

(1967年)に記載または記載された方法に準じて合成される。イミダゾール-2-カルボン酸誘導体はジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソシエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第71巻、383ページ(1949年)に記載または記載の方法に準じて合成される。イミダゾール-5-カルボン酸誘導体はジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、第8巻、220ページ(1964年)に記載または記載された方法に準じて合成される。

【0018】一方、化合物(III)で表わされるアザビシクロアルカンアミン類は、たとえばジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソシエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第73巻、3416ページ(1951年)、特開昭55-92384号に記載または記載された方法に準じて合成される。

【0019】本発明の化合物(I)に光学異性体が存在する場合は、これらの異性体およびラセミ体のいずれもが、当然、本発明の範囲に含まれるものである。本発明の化合物(I)は、通常、ラセミ体として得られるが、必要に応じて自体公知の方法によって光学活性体に分割して、それぞれの光学活性体を得ることもできる。

【0020】また、本発明の化合物(I)は、酸付加塩、とりわけ薬理学的に許容される酸付加塩を形成していてもよく、たとえば、無機酸(例、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸)、あるいは有機酸(例、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、修酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との付加塩が挙げられる。

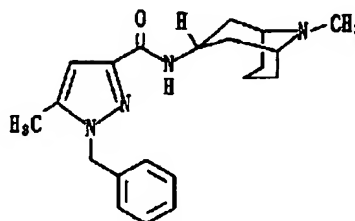
【0021】本発明の化合物(I)は、胃腸管運動亢進作用、制吐作用およびセロトニン受容体拮抗作用(特に5-HT₂受容体拮抗作用)を有し、消化管の不定愁訴、消化不良、胃内容排出の異常(特に遅延性胃内容排出)、消化性潰瘍などの消化器系各種疾患の予防、治療に有効である。さらに、制癌剤(たとえばシスプラチンなど)あるいは放射線を用いる癌治療において誘発される悪心もしくは嘔吐の予防、治療に有効である。また、本発明の化合物(I)は不安、偏頭痛、精神病などの中枢神経系の障害などの予防、治療に、アルツハイマー型老年痴呆を主とする各種の記憶障害の予防、治療に有効である。

【0022】本発明の化合物(I)は、低毒性であり、たとえば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、点滴用剤、坐剤などの種々の剤型で人を含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的に安全に投与される。投与量は対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、一般的に成人においては、経口投与の場合、一日につき0.1mg~100mg、好ましくは0.5~20mg程度である。また、経管投与の場合(注射剤の場合)、一日につき0.01mg~10mg、好ましくは0.1mg~5mg程度である。

【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。実施例1

【化9】



N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-フェニルメチル-5-メチルピラゾール-3-カルボキサミド

方法A

1-フェニルメチル-5-メチルピラゾール-3-カルボン酸(0.7g)のジメチルホルムアミド溶液(20ml)に、氷冷下、トリエチルアミン(1.0ml)、エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-アミン(0.5g)、シアノリン酸ジエチル(2.1g)をこの順序に加える。氷冷下、反応液を30分攪拌する。反応液に水を加え、生成物はジクロロメタンで抽出する。抽出液は水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残留物はエーテルから結晶化し、ついでエーテルで再結晶することにより目的化合物0.59gを得る。融点128-129℃。

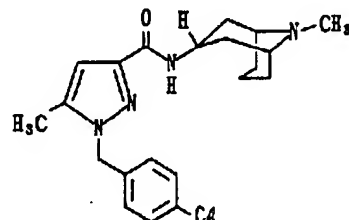
元素分析値 C₂₁H₂₈N₄Oとして

計算値:C 71.56;H 8.01;N 15.90

実験値:C 71.43;H 8.09;N 15.80

【0024】実施例2

【化10】



N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)メチル-5-メチルピラゾール-3-カルボキサミド

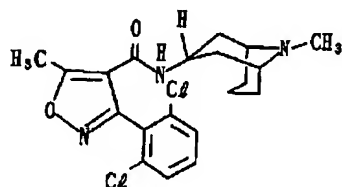
方法B

1-(4-クロロフェニル)メチル-5-メチルピラゾール-3-カルボン酸(1.0g)のジクロロメタン溶液(30ml)に氷冷下、攪拌しながら五塩化リン(2.0g)を少量ずつ加える。氷冷下、30分攪拌した後、溶媒と生成したオキシ塩化リンを減圧下に留去する。残留物をジクロロメタン(15ml)に溶かし、氷冷下、攪拌しながらエンド-9-メチル-9-アザビシク

ロ [3. 3. 1] ノナン-3-アミン (0. 8g) とトリエチルアミン (1. 0ml) のジクロロメタン溶液 (10ml) をゆっくり加える。反応液は室温で1時間攪拌し、ついで水を加え生成物をジクロロメタンで抽出する。抽出液は水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。得られた粗結晶をエーテルから再結晶することにより目的化合物0. 91gを得る。融点134-135℃。元素分析値 $C_{21}H_{27}ClN_4O$ として
計算値:C 65.19; H 7.03; N 14.48
実験値:C 65.12; H 7.05; N 14.51

【0025】実施例3

【化11】



N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3. 3. 1] ノン-3-イル) -5-メチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボキサミド
方法C

10

5-メチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル) イソオキサゾール-4-カルボン酸 (0. 6g) のアセトニトリル溶液 (10ml) に、氷冷下、攪拌しながらエンド-9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノン-3-アミン (0. 5g)、N-ヒドロキシベンズトリアゾール (1. 0g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1. 0g) をこの順序で加える。反応液は室温で6時間攪拌したのち、析出した不溶物を濾別する。濾液を減圧下に濃縮すると油状物が得られる。これをジクロロメタンに溶解し、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および水の順序で洗浄する。ジクロロメタンは無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去すると粗結晶が得られる。これをエーテル-エタノール (2:1) から再結晶することにより目的化合物 (0. 49g) を得る。融点140-141℃。

元素分析値 $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$ として

計算値:C 58.83; H 5.68; N 10.29

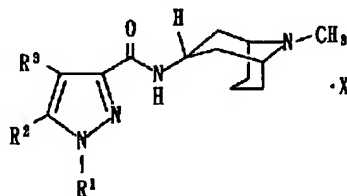
実験値:C 58.81; H 5.83; N 10.42



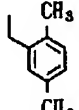
【0026】実施例4

実施例1~3に記したA、B、Cのいずれかの方法により第1表に示した化合物を得る。

【表1】

第 1 表

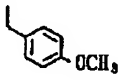






No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実験値)			
							C	H	N	
1	CH ₃		H	—	254-256	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ O	64.42 (64.15)	6.76 6.62	15.02 15.26	A
2		CH ₃	H	—	179-180	C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₄ O	65.19 (65.03)	7.03 7.06	14.48 14.43	A
3		CH ₃	H	HCl	240-246	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O·HCl	66.25 (66.01)	7.98 7.93	13.44 13.34	A

【表2】





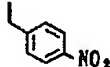
11

12

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元素分析値			方法
							計算値(実験値)			
							C	H	N	
4		CH ₃	H	—	81-83	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂	69.08 (68.88)	7.91 8.00	14.65 14.62	A
5		CH ₃	H	—	122-123	C ₂₁ H ₂₇ FN ₄ O	68.08 (67.89)	7.35 7.33	15.12 14.82	A
6		CH ₃	H	—	174-175	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₃	63.46 (63.51)	6.85 6.95	17.62 17.49	B
7		CH ₃	H	—	174-175	C ₂₁ H ₂₇ FN ₄ O	68.08 (67.98)	7.35 7.36	15.12 14.90	A
8		CH ₃	H	C ₄ H ₄ O ₄	105-109	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O· C ₄ H ₄ O ₄	59.70 (59.62)	6.21 6.40	11.14 10.93	A

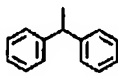
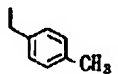
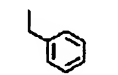
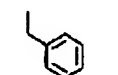

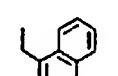
【表3】

20

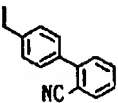
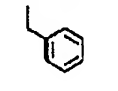

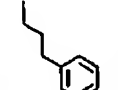
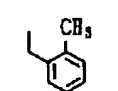
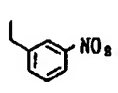
No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実 験 値)			
							C	H	N	
9		CH ₃	H	—	141-142	C ₂₁ H ₂₆ N ₅ O	68.64 (68.68)	7.95 7.94	19.06 18.85)	C
10		CH ₃	H	—	195-200	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O	65.19 (65.12)	7.03 7.16	14.48 14.21)	A
11		CH ₃	H	—	244-246	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₂	67.45 (67.29)	7.63 7.50	17.10 16.83)	A
12		CH ₃	H	—	155-156	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72.10 (72.00)	8.25 8.31	15.29 15.13)	A
13		CH ₃	H	—	80-86	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₃	63.46 (63.21)	6.85 6.78	17.62 17.73)	B

【表4】

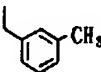
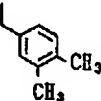


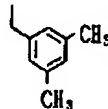
40

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元素分析値			方法
							計算値(実験値)			
							C	H	N	
14		CH ₃	H	—	80-85	C ₂₇ H ₂₃ N ₄ O	75.67 (75.76)	7.53 7.52	13.07 13.29	A
15		CH ₃	H	—	123-125	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O	72.10 (72.29)	8.25 8.21	15.29 15.16	A
16		C ₂ H ₅	H	—	95-97	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O	72.10 (72.16)	8.25 8.09	15.29 15.33	A
17			H	HCℓ	95-99	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O·HCℓ	66.25 (66.31)	7.98 7.73	13.44 13.19	A
18		CH ₃	H	—	178-182	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O	74.59 (74.68)	7.51 7.67	13.92 13.70	A

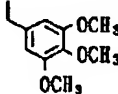


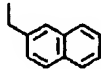
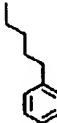
【表5】

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元素分析値			方法
							計算値(実験値)			
							C	H	N	
19		CH ₃	H	—	135-137	C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O	74.14 (74.11)	6.89 6.76	15.44 15.20	A
20			H	—	187-190	C ₂₈ H ₂₀ ClN ₄ O	69.55 (69.61)	6.51 6.65	12.48 12.39	B
21		CH ₃	H	HCl	100-105	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O·HCl	66.25 (66.13)	7.98 8.12	13.44 13.29	A
22		CH ₃	H	—	150-151	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O	72.10 (71.96)	8.25 8.24	15.29 15.18	A
23		CH ₃	H	—	156-158	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃	63.46 (63.55)	6.85 6.95	17.62 17.51	B

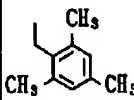




【表6】

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実験値)			
							C	H	N	
24		CH ₃	H	—	144-145	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72.10 (72.06)	8.25 8.24	15.29 15.19)	A
25		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O	72.60 (72.71)	8.48 8.36	14.72 14.54)	A
26		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O	70.97 (70.83)	7.74 7.80	16.56 16.63)	A
27		CH ₃	CH ₃	—	128-129	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72.10 (71.97)	8.25 8.26	15.29 15.20)	A
28		CH ₃	H	—	174-175	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O	72.60 (72.48)	8.48 8.61	14.72 14.73)	A

【表7】


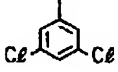



No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実 験 値)			
							C	H	N	
29		CH ₃	H	—	178-179	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₄	65.14 (65.30)	7.74 7.79	12.66 12.54)	A
30		C ₂ H ₅	H	—	131-133	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O	74.97 (74.85)	7.74 7.78	13.45 13.50)	A
31		CH ₃	H	—	125-126	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O	71.56 (71.71)	8.01 8.09	15.90 15.92)	A
32		CH ₃	H	—	170-171	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O	74.60 (74.41)	7.51 7.46	13.92 13.77)	A
33		CH ₃	H	—	139-140	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O	73.06 (72.95)	8.69 8.74	14.20 14.13)	A

【表8】

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元素分析値			方法
							計算値(実験値)			
							C	H	N	
34		CH ₃	H	—	212-213	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O	73.06 (72.91)	8.69 8.70	14.20 13.95)	A
35		CH ₃	H	—	180-181	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O	74.20 (74.37)	7.26 7.29	14.42 14.33)	A
36		CH ₃	H	—	176-178	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O	73.43 (73.54)	8.22 8.29	14.27 14.15)	A
37		CH ₃	H	—	137-139	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O	71.56 (71.51)	8.01 8.07	15.90 15.72)	A
38		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O· HCl	58.68 (58.49)	6.40 6.20	13.69 13.41)	B

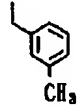

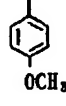
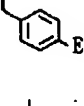

【表9】

20






No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実験値)			
							C	H	N	
39		CH ₃	H	2HCl	150-155	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O· 2HCl	59.29 (59.41)	7.11 7.23	13.17 13.04)	A
40		CH ₃	H	HCl	非晶状粉末	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O· HCl	54.13 (53.95)	5.68 5.65	12.62 12.75)	B
41		CH ₃	H	—	149-151	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O	64.42 (64.38)	6.76 6.87	15.02 14.81)	A
42		C ₂ H ₅	H	—	159-161	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O	74.60 (74.67)	7.51 7.53	13.92 13.86)	A
43		C ₂ H ₅	H	—	147-148	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O	71.56 (71.47)	8.01 8.22	15.90 15.87)	A

【表10】






40

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実 験 値)			
							C	H	N	
44		C ₂ H ₅	H	—	89-90	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O	72.60 (72.61)	8.48 8.70	14.72 14.76)	A
45		CH ₃	H	2HCl	160-170	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O· 2HCl·H ₂ O	51.79 (51.82)	6.30 6.44	12.08 12.07)	A
46		CH ₃	H	HCl	144-148	C ₂₁ H ₂₅ N ₄ O ₂ · HCl	62.29 (62.12)	7.22 7.42	13.84 13.76)	A
47		CH ₃	H	—	137-139	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O	72.60 (72.68)	8.48 8.58	14.72 14.54)	A
48		CH ₃	H	—	111-113	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O	72.60 (72.66)	8.48 8.55	14.72 14.63)	A



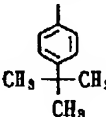

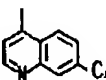
【表11】

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実驗値)			
							C	H	N	
49		CH ₃	CH ₃	—	173-176	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O	71.56 (71.48)	8.01 7.87	15.90 15.73)	A
50		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O	67.23 (67.51)	7.42 7.56	20.63 20.77)	A
51		CH ₃	H	—	199-200	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ OS	63.77 (63.64)	6.37 6.50	17.71 17.74)	C
52		CH ₃	H	—	165-166	C ₂₀ H ₂₅ FN ₄ O	67.39 (67.52)	7.07 7.20	15.72 15.72)	A
53		CH ₃	H	—	169-171	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O	67.67 (67.43)	6.71 6.64	21.52 21.48)	C

【表12】

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元素分析値			方法
							計算値(実験値)			
							C	H	N	
54		CH ₃	H	—	161-162	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O	72.10 (72.18)	8.25 8.23	15.29 15.11)	A
55		CH ₃	H	—	142-145	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O	72.98 (72.80)	7.99 7.97	14.80 14.75)	A
56		CH ₃	H	—	147-148	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O	73.43 (73.57)	8.22 8.29	14.27 14.30)	A
57		CH ₃	H	—	147-150	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	74.20 (74.14)	7.26 7.30	14.42 14.36)	A
58		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₀ H ₂₅ FN ₄ O	67.39 (67.47)	7.07 6.82	15.72 15.54)	A

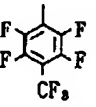

【表13】

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実驗値)			
							C	H	N	
59		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₀ H ₂₅ FN ₄ O	67.39 (67.27)	7.07 7.00	15.72 15.63)	A
60		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₁ H ₂₅ F ₃ N ₄ O	62.08 (61.84)	6.20 6.13	13.78 13.54)	A
61		CH ₃	H	—	193-194	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O	73.06 (73.19)	8.69 8.81	14.20 14.12)	A
62		CH ₃	H	—	166-168	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O	72.10 (72.11)	8.25 8.17	15.29 15.13)	A
63		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₃ H ₂₆ C ₂ N ₄ O	65.16 (64.94)	6.18 6.34	16.52 16.34)	C

【表14】

23

24

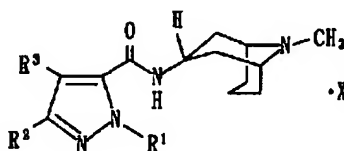
No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元 素 分 析 値			方法
							計 算 値 (実 験 値)			
							C	H	N	
64		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₁ H ₂₁ F ₇ N ₄ O	52.72 (52.86)	4.42 4.54	11.71 11.69	A
65		OH	H	—	185-192	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₂	67.03 (67.20)	7.11 7.01	16.46 16.39	A





【0027】実施例5

*得る。




実施例1に示した方法Aにより第2表に示した化合物を* 【表15】

第2表



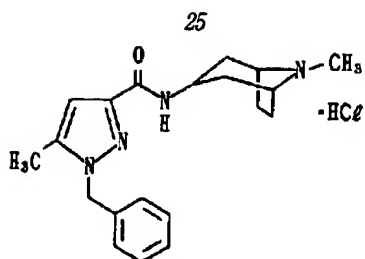
No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元素分析値		
							計算値(実験値)		
							C	H	N
1	CH ₃		H	—	135-137	C ₂₀ H ₂₅ C ₆ N ₄ O	64.42 (64.61)	6.76 6.72	15.02 15.08
2		CH ₃	H	—	193-194	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O	71.56 (71.63)	8.01 7.90	15.90 15.77
3			H	—	非晶状粉末	C ₂₅ H ₂₈ C ₆ N ₄ O	69.55 (69.68)	6.51 6.48	12.48 12.33

【表16】

No.	R ¹	R ²	R ³	塩 X	融点 ℃	分子式	元素分析値		
							計算値(実験値)		
							C	H	N
4		CH ₃	H	—	非晶状粉末	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O	70.97 (71.07)	7.74 7.55	16.56 16.62
5		CH ₃	H	HCℓ	181-185	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O·HCℓ	60.71 (60.77)	6.97 6.80	18.63 18.53
6		CH ₃	H	—	200-203	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O	67.67 (67.54)	6.71 6.81	21.52 21.78

【0028】実施例6

50 【化12】



N-(エンド-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-1-フェニルメチル-5-メチルピラゾール-3-カルボキサミド・塩酸塩

1-フェニルメチル-5-メチルピラゾール-3-カルボン酸とエンド-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミンから実施例1記載の方法と同様にして目的化合物を得る。非結晶性粉末。

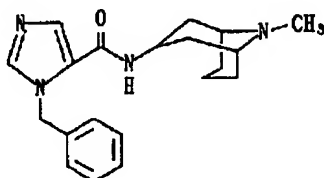
元素分析値 $C_{20}H_{28}N_4O \cdot HCl$ として

計算値: C 64.07; H 7.26; N 14.94

実験値: C 59.98; H 7.38; N 14.85

【0029】実施例7

【化13】



N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-フェニルメチルイミダゾール-5-カルボキサミド

1-フェニルメチルイミダゾール-5-カルボン酸とエンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミンを実施例1の方法(A)に付して目的化合物を得た。融点181-182℃。

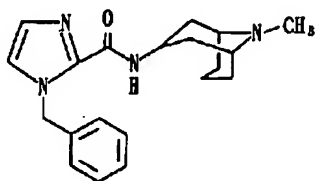
元素分析値 $C_{20}H_{28}N_4O$ として

計算値: C 70.97; H 7.74; N 16.56

実験値: C 70.83; H 7.80; N 16.39

【0030】実施例8

【化14】



N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-フェニルメチルイミダゾール-2-カルボキサミド

1-フェニルメチルイミダゾール-2-カルボン酸とエンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミンを実施例1記載の方法(A)と同様にして目的化合物を得た。融点145-148℃。

元素分析値 $C_{20}H_{28}N_4O$ として

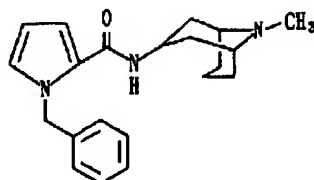
26

計算値: C 70.97; H 7.74; N 16.56

実験値: C 70.99; H 7.80; N 16.42

【0031】実施例9

【化15】



N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-フェニルメチルピロール-2-カルボキサミド

1-フェニルメチルピロール-2-カルボン酸とエンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミンを実施例1と同様の方法(A)に付して目的化合物を得た。融点141-143℃。

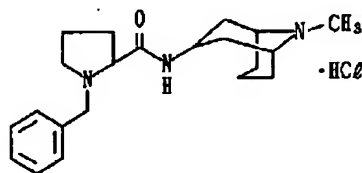
元素分析値 $C_{21}H_{27}N_3O$ として

計算値: C 74.74; H 8.06; N 12.45

20 実験値: C 74.62; H 7.94; N 12.60

【0032】実施例10

【化16】



N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-フェニルメチルピロリジン-2-カルボキサミド・塩酸塩

1-フェニルメチルピロリジン-2-カルボン酸とエンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミンを実施例1と同様の方法(A)に付して目的化合物を得た。結晶性粉末。

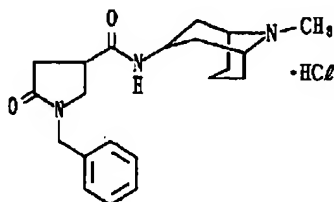
元素分析値 $C_{21}H_{31}N_3O \cdot HCl$ として

計算値: C 66.74; H 8.53; N 11.12

実験値: C 66.91; H 8.29; N 11.36

【0033】実施例11

40 【化17】



N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-フェニルメチル-2-ピロリドン-4-カルボキサミド・塩酸塩

50 1-フェニルメチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸

とエンド-9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-アミンを実施例1と同様の方法 (A) に付して目的化合物を得た。非結晶性粉末。

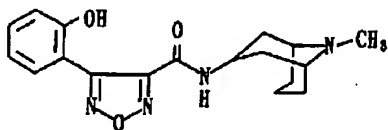
元素分析値 $C_{21}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$ として

計算値: C 64.35; H 7.71; N 10.72

実験値: C 64.17; H 7.63; N 10.83

【0034】実施例12

【化18】



N-(endo-9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノン-3-イル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)フラザン-3-カルボキサミド

4-(2-ヒドロキシフェニル)フラザン-3-カルボン酸とエンド-9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-アミンを実施例1と同様の方法 (A) に付して目的化合物を得た。非晶状粉末。

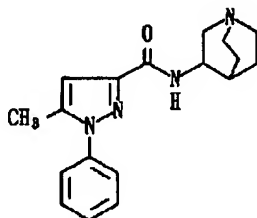
元素分析値 $C_{18}H_{22}N_4O_3$ として

計算値: C 63.14; H 6.48; N 16.36

実験値: C 62.99; H 6.51; N 16.40

【0035】実施例13

【化19】



N-(キヌクリジン-3-イル)-5-メチル-1-フェニルピラゾール-3-カルボキサミド

5-メチル-1-フェニルピラゾール-3-カルボン酸と3-アミノキヌクリジンを実施例1と同様の方法 (A) に付して目的化合物を得た。融点165-167℃。

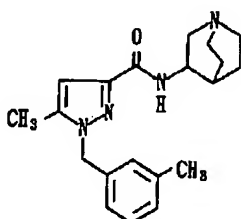
元素分析値 $C_{18}H_{22}N_4O$ として

計算値: C 69.65; H 7.14; N 18.05

実験値: C 69.48; H 7.03; N 17.83

【0036】実施例14

【化20】



N-(キヌクリジン-3-イル)-5-メチル-1-(3-メチルフェニル)メチルピラゾール-3-カルボ

キサミド

5-メチル-1-(3-メチルフェニル)メチルピラゾール-3-カルボン酸と3-アミノキヌクリジンを実施例1の方法 (A) に付して目的化合物を得た。融点88-90℃。

元素分析値 $C_{20}H_{28}N_4O$ として

計算値: C 70.97; H 7.74; N 16.56

実験値: C 70.82; H 7.90; N 16.48

【0037】生物学的実験例1

10 セロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) によるモルモット回腸縦走筋の収縮反応

モルモット (ハートレイ (Hartley) 系、白色雄性) の後頭部を強打後、放血死させ、回腸を摘出した。縦走筋を回腸より丁寧に剥がし、約15mmの長さに切断した。作製した縦走筋標本を、栄養液を滴したオーガンバス内にセットし、500mgの負荷をかけた。尚、栄養液は、タイロド溶液にグリコールエーテルジブタミン四酢酸0.03mM、アスコルビン酸0.12mM、塩化コリン20μM、ケタンセリン (ketanserine) 0.1μMを加えた溶液を使用した。栄養液には酸素 (O₂) - 二酸化炭素 (CO₂) (97:3) の混合ガスを通し、温度は37℃に保った。標本の収縮は等張性トランスジューサーを用いて計測した。最終濃度10⁻⁵Mの5-HTをオーガンバス内に投与し、標本を刺激した。洗浄後標本を30分間休ませた。その後標本を再び5-HT 10⁻⁵Mで刺激した。この操作を繰り返し、収縮が安定した所でその収縮をコントロールとした。そしてその収縮を100%収縮とした。次に、試験する化合物で示された濃度でオーガンバス内に投与した。その5分後に再び5-HT 10⁻⁵Mで標本を刺激した。この時の収縮程度から、化合物による抑制をコントロールに対する抑制率を求めた。

【0038】生物学的実験例2

5-HTによるモルモット右心房の陽性変時作用

モルモット (ハートレイ系、白色雄性) の後頭部を強打後、直ちに開胸して心臓を摘出した。右心房標本をオーガンバス中にセットし、500mgの負荷をかけた。栄養液にはクレブス-ヘンゼライト (Krebs-Henseleit) 溶液にアトロピン (atropine) 10⁻⁷Mを加えた溶液を用い、酸素 (O₂) - 二酸化炭素 (CO₂) (97:3) の混合ガスを通し温度を37℃に保ち使用した。標本の収縮は等尺性トランスジューサーを用いて測定し、拍動数はタコメーターを用いて計測した。拍動数が安定した後、最終濃度3×10⁻⁷, 10⁻⁶, 3×10⁻⁶, 10⁻⁵, 3×10⁻⁵, 10⁻⁴Mの5-HTをオーガンバス内に累積的に投与し、標本を刺激した。この時の標本の反応をコントロールとした。洗浄後30分以上標本を休ませた。そして拍動数が安定した後、試験する化合物をオーガンバス内に投与した。5分後再び標本を5-HTで刺激した。右心房標本の陽性変時作用は、コントロー

ルの最大反応を100%として表した。そして、薬物効果は5-HT 10^{-6} Mでの反応をコントロールと薬物存在下とで比較し、抑制率で表した。

【0039】生物学的実験例3

セロトニン(5-HT)静脈内投与による徐脈反応ベゾルド・ヤーリッシュ(Bezold-Jarisch reflex)に対する作用

雄性Jcl:SDラット(7~9週齢)をウレタン麻酔(1.4g/kg腹腔内投与)して使用した。心拍数測定のため、左頸静脈にポリエチレンカニューレを挿入(PE-50)し、それを日本光電製圧トランスデューサー(MPV-0.5-290-0-III)に接続し、その出力を三栄測器製タコメーター(Heartrate meter 2140型)に入力し心拍数を計測した。左頸静脈に挿入したポリエチレンカニューレ(PE-10)より、5-HT 100 μ g/kgを静脈内(i.v.)投与した。薬物は生理食塩水もしくはDMSOに溶解し、投与量0.1ml/100gを尾静脈より投与した。5-HT₃レセプター拮抗の評価には、まず、5-HT、100 μ g/kg, i.v.による徐脈反応を薬物投与前の反応とし、その反応の回復(5分以内)後に薬物をi.v.投与し、*

*その後8~10分後に再び同用量の5-HT i.v.を行い、この時の徐脈反応を薬物投与後の反応とし、以下の式に従って抑制率を算出した。

$$\% \text{抑制率} = (\text{薬物投与前の心拍数} - \text{薬物投与後の心拍数}) \div \text{薬物投与前の心拍数} \times 100$$

各薬物についてその用量反応曲線を最小2乗法で直線回帰式として推定し、その回帰の有意性を検定し、その回帰式より、50%抑制用量(ID₅₀)とその95%信頼限界を求めた。

10 【0040】生物学的実施例4

シスプラチン惹起嘔吐に対する抑制作用

フェレット(オス又はメス)にテスト化合物を静脈内(i.v.)投与し、直後にシスプラチン10mg/kgを静脈内投与する。さらに必要に応じて1時間後テスト化合物を静脈内(i.v.)投与する。シスプラチンを投与したのち、ただちにフェレットの嘔吐(vomit)および嘔気(retching)の回数を3時間までカウントした。生物学的実施例1~3の結果を第3表に示した。また生物学的実施例4の結果を第4表に示した。

20 【0041】

【表3】

第3表

モルモット回腸縦走筋収縮抑制作用(A)、モルモット右心房陽性変時抑制作用(B)、ラット徐脈反応(B. J. reflex)の抑制作用(C)

テスト化合物 実施例番号	A、B、Cの抑制作用		
	A	B	C
	テスト化合物 10^{-7} M の抑制率(%)	同左 (%)	ID ₅₀ (μ g/kg, i. v.)
4-18	20.8 \pm 2.4	44.2 \pm 7.9	8.8
4-26	60.2 \pm 1.8	68.2 \pm 5.8	7.0
4-31	47.5 \pm 1.3	62.4 \pm 8.1	6.9
4-35	12.0 \pm 6.0	31.8 \pm 1.5	7.5
4-39	54.9 \pm 3.4	88.5 \pm 4.5	9.2
4-46	20.2 \pm 8.1	—	6.6
4-49	—	—	8.6
4-59	27.8 \pm 9.7	—	7.8
4-63	—	—	4.3
4-2	30.0 \pm 8.2	61.5 \pm 9.7	—

【0042】

【表4】

第4表

シスプラチン惹起嘔吐に対する抑制作用

テスト化合物 実施例番号	投与量 μ g/kg(i. v.) (1時間後追加投与 の量: μ g/kg, i. v.)	使用動物数 N	嘔吐(嘔気)の 回数
コントロール	—	9	9.4 \pm 1.1

31			32
			(72.0 ± 13.0)
4-18	100 (100)	2	3.5 ± 1.5 (12.5 ± 7.5)
4-26	300 100 (100)	4	5.0 ± 2.4 (39.3 ± 14.4)
4-31	100 (100)	3	1.0 ± 1.0 (17.0 ± 17.0)
4-35	100 100 (100)	2	8 (23)
			2 (24 ± 2)
	100 (100)	2	0 (0)
4-46	100 (100)	2	4.5 ± 0.5 (31 ± 7)
4-53	300	2	5.5 ± 1.5 (53 ± 41)

【0043】製剤例1

- (1) N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-(1-ナフチル)-5-メチルピラゾール-3-カルボキサド (実施例4-35化合物)

- (2) 乳糖 5g
(3) トウモロコシ澱粉 238g
(4) ステアリン酸マグネシウム 55g
2g

(1)、(2) および30gのトウモロコシ澱粉を混和し、20gのトウモロコシ澱粉と20mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮して、錠剤1錠当たり(1)5mgを含有する直径4mmの錠剤1000個を製造した。

【0044】製剤例2

N-(エンド-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)-1-(1-ナフチル)-5-メチルピラゾール-3-カルボキサミド2gおよびマンニトール5.25gを注射用蒸留水に溶解した後、0.1% HClにてpHを5~7に調整後、全量を注射用蒸留水で1000mlとする。この溶液を0.2μmのフィルターで除菌濾過した。この溶液を1ml用アンプル1000本に分注した。

【0045】

【発明の効果】本発明の新規5員複素環酸アミド類およびその塩は、前記の実験例でも明らかなように、モルモット、ラット、フェレットにおいて強い消化管収縮抑制作用、徐脈抑制作用、制吐作用を示した。かくして、本発明の新規5員複素環酸アミド類およびその塩の有用な対象疾病としては、たとえば消化管機能異常に伴う不定愁訴、消化不良、遅延性胃内容排出、消化性潰瘍などの消化器系各種疾患が挙げられる。また制癌剤や癌治療における放射線などにより誘発される悪心もしくは嘔吐の予防、治療にも極めて有効である。さらに、不安、精神病、偏頭痛、などの中枢神経系の障害あるいはアルツハイマー型老年痴呆を主とする各種記憶障害の予防、治療に用いることかできる。したがって、本発明は有用な消化管機能調整剤、制吐剤、中枢神経系用剤、記憶障害改善剤、抗偏頭痛剤を提供するものである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 261/10		7624-4C		
451/14		8829-4C		
453/02		8829-4C		

471/08
487/08

8829-4C
7019-4C